

**Omega amino-alkane-1,1-diphosphonic acid derivs. - useful for treating disorders of calcium metabolism**

**Patent Assignee:** BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

**Inventors:** BOSIES E; GALL R

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
EP 252504	A	19880113	EP 87109899	A	19870709	198802	B
DE 3623397	A	19880114	DE 3623397	A	19860711	198803	
WO 8800590	A	19880128	WO 87EP368	A	19870709	198805	
JP 63023889	A	19880201	JP 87171350	A	19870710	198810	
AU 8775291	A	19880114				198811	
DK 8703509	A	19880112				198813	
FI 8703058	A	19880112				198814	
ZA 8704877	A	19880113	ZA 874877	A	19870706	198817	
HU 44569	T	19880328				198818	
AU 8776487	A	19880210				198819	
PT 85301	A	19880729				198835	
DK 8801096	A	19880301				198839	
FI 8801134	A	19880310				198848	
JP 1500266	W	19890202	JP 87503985	A	19870709	198911	
CS 8705157	A	19890112				198912	
HU 47300	T	19890228				198914	
DD 263992	A	19890118				198925	
US 4927814	A	19900522	US 8771471	A	19870709	199024	
EP 252504	B	19900620				199025	
DE 3763314	G	19900726				199031	
US 4942157	A	19900717	US 8771320	A	19870709	199032	
CA 1296739	C	19920303				199215	
CA 1305166	C	19920714	CA 541756	A	19870710	199234	
IL 83149	A	19920715	IL 83149	A	19870709	199236	
EP 252505	B1	19920916	EP 87109900	A	19870709	199238	
IL 83148	A	19930221	IL 83148	A	19870709	199314	
ES 2036190	T3	19930516	EP 87109899	A	19870709	199326	
DK 168629	B	19940509	DK 873509	A	19870707	199422	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

JP 96002913	B2	19960117	JP 87171350	A	19870710	199607
JP 2563954	B2	19961218	JP 87503985	A	19870709	199704
			WO 87EP368	A	19870709	
BR 1100057	A3	19970819	BR 961100057	A	19960930	199739
KR 9508997	B1	19950810	WO 87EP368	A	19870709	199842
			KR 88700274	A	19880311	
KR 9610418	B1	19960731	KR 877485	A	19870710	199923

**Priority Applications (Number Kind Date):** DE 3623397 A ( 19860711)

**Cited Patents:** 1. journal ref.; DE 2405254; EP 175315 ; FR 2259615; SU 739076; US 3733270 ; DE 2534391; SU 1002300

#### Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
EP 252504	A	G	20		
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
WO 8800590	A	G			
Designated States (National): AU DK FI HU JP KR					
US 4927814	A		8		
EP 252504	B				
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
US 4942157	A		4		
EP 252505	B1	G	12	C07F-009/38	
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
ES 2036190	T3			C07F-009/38	Based on patent EP 252504
DK 168629	B			C07F-009/38	Previous Publ. patent DK 8703509
JP 96002913	B2		6	C07F-009/38	Based on patent JP 63023889
JP 2563954	B2		5	C07F-009/38	Previous Publ. patent JP 1500266
CA 1305166	C			C07F-009/38	
IL 83149	A			C07F-009/38	
IL 83148	A			C07F-009/38	
BR 1100057	A3			C07F-009/38	
KR 9508997	B1			C07F-009/40	
KR 9610418	B1			C07F-009/38	

#### Abstract:

EP 252504 A

Diphosphonic acid derivs. of formula (I) and their salts are new, where R1 = (un)satd. 1-9C alkyl opt.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

substd. by phenyl or cyclohexyl; R2 = cyclohexyl, cyclohexylmethyl, benzyl, or satd. or unsatd. 4-18C alkyl opt. substd. by phenyl or opt. esterified or etherified OH; R3 = H or 1-4C alkyl; X = 1-6C alkylene; Y = H, OH, NH<sub>2</sub> or mono- or di(1-6C alkyl)amino.

Pref. R1 = Me or n-Pr; R2 = i-Bu, pentyl, nonyl or benzyl; R3 = H; X = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; Y = OH.

Specifically claimed are 1-hydroxy-3- (N-methyl-N-pentylamino) propane -1,1-diphosphonic acid (Ia); 1-hydroxy-3- (N-isobutyl-N methylamino)propane -1,1-diphosphonic acid (Ib).

USES - (I) are Ca-complexing agents useful for treating disorders of Ca metabolism, e.g. osteoporosis, Paget's disease, Bechterew's disease, bone metastases, urolithiasis, heterotrophic ossification and arthritis.

0/0

EP 252505 B

1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-propylamino)-propane-1,1-diphosphonic acid, of formula (I) in which R signifies hydrogen or a C1-C4 alkyl group, as well as its pharmacologically acceptable salts. (Dwg.0/0)

EP 252504 B

Diphosphonates of the general formula (I) in which R1 signifies a methyl, n-propyl, isopropyl, 3-methylbutyl, pentyl, nonyl or cyclohexylmethyl radical, R2 represents a butyl, isobutyl, 3-methylbutyl, pentyl, heptyl, nonyl, undecyl, doedecyl, tetradecyl, hexadecyl, octadecyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl or benzyl gp, R3 signifies hydrogen or a methyl, ethyl, isopropyl or isobutyl gp, X represents a methylene, ethylene and propylene gp and Y signifies hydrogen, amino, or hydroxyl, as well as their pharmacologically acceptable salts.

(20pp)

US 4942157 A

Diphosphonates including 1-hydroxy-3-(N-methyl-N -propylamino) propane-1,1-disphosphonic acid of formula (I) and salts are new. (I) may be prep'd. e.g. by reacting carboxylic acid (II) with mixed H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/halide (or its oxide) and opt. saponification.

USE - Ca-complex former is used to treat diseases of Ca-metabolism including oesteoporosis, Paget's and Bechterew's diseases at dose 0.001-10 (0.01-10) mgP/kg/day.

US 4927814 A

Diphosphonate derivs. of formula (I) and salts, are new. In (I), R1 is 1-9C aliphatic hydrocarbon, opt. substd. Ph or cyclohexyl, (Me); R2 is cyclohexyl, cyclohexylmethyl, Bz; 4-18C aliphatic hydrocarbon opt. substd. Ph, O, opt. esterified or etherified; R3 is H, 1-4C alkyl; X is 1-6C alkyl; Y is H, OH, NH<sub>2</sub>, opt. substd. 1-6C alkyl(s). Esp. cpds. include 1-hydroxy-3-(N-methyl-N-nonylamino) -propane, 1,1-diphosphonic acid. (I) may be prep'd., e.g. by reacting (II), where B is reactive residue (halo, sulphonate), with (III), where R' is 1-4 alkyl, to (IV) and opt. partial saponification. R' is 1-4C alkyl. B is reactive residue.

USE - (I) are Ca-complexers used to treat disturbances of Ca metabolism e.g. osteoporosis, Paget's

THIS PAGE BLANK (USPTO)

disease, ossifications, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, degenerative arbrosis, at does 0.01-10 P/kg/day.

Derwent World Patents Index

© 2006 Derwent Information Ltd. All rights reserved.  
Dialog® File Number 351 Accession Number 7374551

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

⑯ Veröffentlichungsnummer: 0 252 504  
A1

⑯

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

㉑ Anmeldenummer: 87109899.2

㉑ Int. Cl. 4: C07F 9/38, C07F 9/40,  
A61K 31/66

㉒ Anmeldetag: 09.07.87

㉓ Priorität: 11.07.86 DE 3623397

㉔ Anmelder: Boehringer Mannheim GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
D-6800 Mannheim 31(DE)

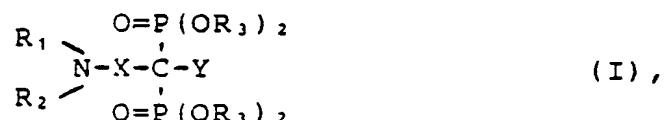
㉔ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
13.01.88 Patentblatt 88/02

㉔ Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

㉔ Erfinder: Gall, Rudi, Dr. phil.  
Ulmenstrasse 1  
D-6945 Hirschberg 1(DE)  
Erfinder: Bosies, Elmar, Dr. rer. nat.  
Delpstrasse 11  
D-6940 Weinheim(DE)

㉕ Neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen  
enthaltende Arzneimittel.

㉖ Die Erfindung betrifft Diphosphorsäurederivate der allgemeinen Formel I



in der

R<sub>1</sub> einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl, substituierten Alkylrest mit 1 - 9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sub>2</sub> den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten alkylrest mit 4 - 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sub>3</sub> Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen

und

Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeutet,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten zur Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen.

EP 0 252 504 A1

Neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten.

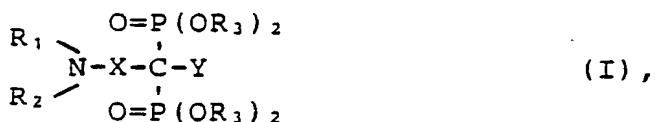
In der DE-OS 18 13 659 sind Diphosphonsäurederivate beschrieben, von denen die 1-Hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure als Mittel zur Behandlung von Morbus Paget Bedeutung erlangt hat. In der BE

5 896,453 DE-OS 25 34 391 sowie der EP 96 931 sind Aminoalkan-1,1-diphosphonsäuren als gute Calciumkomplexbildner beschrieben, die sich auch zur Behandlung der erhöhten Knochenresorption einsetzen lassen. Solche Substanzen zeigen bei therapeutisch wirksamer Dosierung häufig Nebenwirkungen. Es stellte sich die Aufgabe, Aminoalkandiphosphonate zu finden, die ihre therapeutische Wirkung bei möglichst niederer Dosierung entfalten. Es wurde nun gefunden, daß analoge Derivate dieser Verbindungen, 10 in denen das Stickstoffatom vollständig alkyliert ist, wobei ein Alkyl-Rest mindestens 4-C-Atome besitzt, diese Aufgabe erfüllen und als gute Calciumkomplexbildner zur breiteren Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen geeignet sind. Sie lassen sich vor allem sehr gut dort einsetzen, wo der Knochenauf- und -abbau gestört ist, d. h. sie sind geeignet zur Behandlung von Erkrankungen des Skelettsystems wie z. B. Osteoporose, Morbus Paget, Morbus Bechterew u.a..

15 Aufgrund dieser Eigenschaften finden sie aber auch Verwendung in der Therapie von Knochenmetastasen, der Urolithiasis und zur Verhinderung heterotoper Ossifikationen. Durch ihre Beeinflussung des Calciumstoffwechsels bilden sie weiterhin eine Grundlage für die Behandlung der rheumatischen Arthritis, der Osteoarthritis der degenerativen Arthrose.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach Diphosphonate der allgemeinen Formel I

20



25

in der

30  $\text{R}_1$  einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1 - 9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

35  $\text{R}_2$  den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 4 - 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

40  $\text{R}_3$  Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen

$\text{X}$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen

45 und

$\text{Y}$  Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeutet,

45 sowie deren pharmakologisch unbedenklich Salze.

Für den Rest  $\text{R}_1$  kommt vorzugsweise der Methyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, 3-Methylbutyl-, Pentyl-, und Nonylrest in Frage.

Bevorzugt für  $\text{R}_2$  ist eine Butyl-, Isobutyl-, 3-Methylbutyl-, Pentyl-, Heptyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tetradecyl-, Hexadecyl-, Octadecyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexyl-methyl- oder Benzylgruppe.

50 Die Ether bzw. Ester, die mit dem Sauerstoff bei dem Rest  $\text{R}_2$  gebildet werden können, bedeuten Alkyl-bzw. Alkyl-CO-Reste mit 1 - 18, vorzugsweise 9 - 18 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist die Nonyloxy-, Tetradecyloxy-, Hexadecylcarbonyloxy- und Octadecylcarbonyloxy-Gruppe.

Der Rest  $\text{R}_3$  bedeutet vorzugsweise Wasserstoff oder den Methyl-, Ethyl- oder Isobutylrest.

In  $R_1$ ,  $R_2$  oder  $X$  vorkommende asymmetrische Kohlenstoffatome können die R-, S- oder R,S-Konfiguration besitzen.

Für die Gruppe X kommt bevorzugt eine Ethylen-, Propylen-Butylen-, 1-Methylpropylen-, 2-Methylpropylen-, 1-Methylbutylen- und 2-Methylbutylengruppe in Frage.

5 Die Gruppe Y steht vorzugsweise für Wasserstoff, Hydroxy oder Amino, das durch Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl substituiert sein kann.

10 Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Methylrest und  $R_2$  ein  $C_4$ - $C_6$ -Rest darstellen, insbesondere die Verbindungen 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)-propan-1,1-diphosphonsäure und 1-Hydroxy-3-(N-isobutyl-N-methylamino)-propan-1,1-diphosphonsäure.

15 Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt.

I. Für den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet, stellt man die Substanzen vorzugsweise dadurch her, daß man

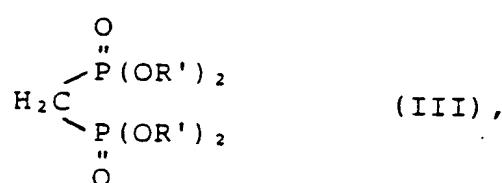
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



20

in der  $R_1$ ,  $R_2$  und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und B einen reaktiven Rest wie z. B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

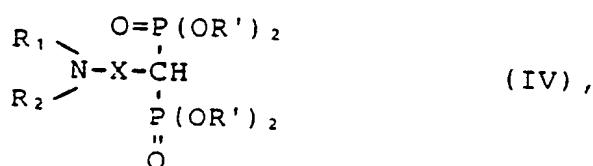
25



30

in der  $R'$  für Alkylreste mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl und Isobutyl steht, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel IV

35



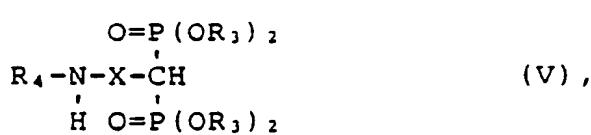
40

in der  $R_1$ ,  $R_2$ , X und  $R'$  die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und ggf. die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift,

oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel V

50



55

in der  $R_3$  und X die oben angegebene Bedeutung haben und  $R_4$  Wasserstoff oder  $R_2$  bedeutet, mono-oder dialkyliert,

und ggf. die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift

oder

II. fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I ggf. durch Alkylgruppen substituiertes Amino bedeutet,

5

ein Carbonsaeurederivat der allgemeinen Formel VI

10



in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine Nitril-, Iminoether- oder eine ggf. am Stickstoff durch niederes Alkyl substituierte Carboxamidogruppe darstellt,

15

mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel VII



20

in der T = Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt und ggf. anschließend zu Verbindungen der allgemeinen Formel I verseift,

oder

III. fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I OH bedeutet,

25

a) eine Carbonsaeure der allgemeinen Formel VIII

30

in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger Saeure oder Phosphorsaeure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diposphonsaeure der allgemeinen Formel I verseift,  
oder

35

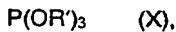
b) ein Carbonsaeurechlorid der allgemeinen Formel IX

40



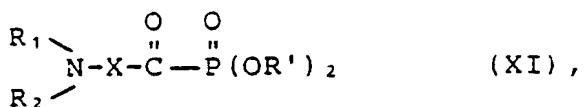
in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel X

45



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Acylphosphonat der allgemeinen Formel XI

50

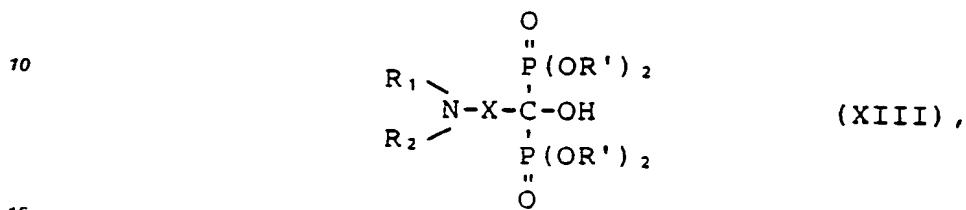


55

in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
umgesetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel XII



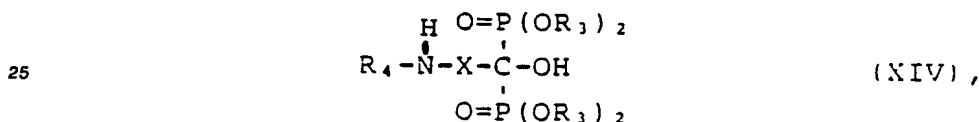
5 in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XIII



15

in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift,

20 oder  
c) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



in der R<sub>3</sub> und X die oben angegebene Bedeutung haben und R<sub>4</sub> Wasserstoff oder R<sub>2</sub> bedeutet, mono-oder 30 dialkyliert und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift

und die so hergestellten Verbindungen gegebenenfalls in ihre pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

Bei Verfahren I a) setzt man den Methylendiphosphonsäureester der allgemeinen Formel III in Form seines Natrium- oder Kaliumsalzes ein. Hierzu wird er mit Natrium, Kalium oder dem entsprechenden Hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei einer Temperatur von 0 bis 40°C, vorzugsweise bei 25°C umgesetzt. Das Alkalosalz wird ohne Isolierung mit dem entsprechenden Halogenid bzw. Sulfonat zur Reaktion gebracht. Die Temperatur liegt hierbei bei 20 - 110°C.

Bei der reduktiven Alkylierung (Verfahren I b) behandelt man ein Gemisch aus primaären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel V und einer Carbonylverbindung oder deren Acetal in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium auf Kohle, oder Nickel, mit Wasserstoff unter Atmosphären- oder erhöhtem Druck oder man setzt als reduktionsmittel Ameisensäure zu. Schließlich lassen sich Alkylierungen eines sekundären Amins der allgemeinen Formel V besonders vorteilhaft nach dem Phasentransferverfahren mit Dialkylsulfaten durchführen.

Bei Verfahren II) setzt man die Nitrile der allgemeinen Formel VI mit phosphoriger Säure bei Temperaturen von 110 - 180°C um. Die Reaktion kann ohne oder in Gegenwart von aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. Diglycoldimethylether oder Diglycoldiethylether durchgeführt werden. Man kann die Nitrile jedoch auch mit einem Phosphortrihalogenid, z.B. Phosphortribromid oder Phosphortrichlorid in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser bei Temperaturen von 20 - 80°C zur Reaktion bringen. Iminoether der allgemeinen Formel VI läßt man mit Dialkylphosphiten vorzugsweise in Gegenwart aequimolarer Mengen Natrium in inerten Lösungsmitteln wie Diethylether, Dioxan oder auch Benzol reagieren, wobei die Umsetzungen in der Regel bei der Rückflußtemperatur des entsprechenden Lösungsmittels stattfindet. Säureamide der allgemeinen Formel VI kann man in inerten Lösungsmitteln wie z.B. halogenierten Kohlenwasserstoffen oder Ethern wie z.B. Diethylether mit einem Gemisch aus Phosphorpentahalogenid/phosphoriger Säure oder auch Oxalylchlorid/Trialkylphosphit umsetzen.

55

Die bei Verfahren III a) eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formel VIII werden mit 1 - 2, vorzugsweise 1.5 mol phosphoriger Säure oder Phosphorsäure und 1 - 2, vorzugsweise 1.5 mol Phosphortrihalogenid bei Temperaturen von 80 - 130°C, vorzugsweise 100 - 110°C umgesetzt. Man kann die Reaktion auch in Gegenwart von Verdünnungsmitteln wie Halogenkohlenwasserstoffen, insbesondere

5 Chlorbenzol, Tetrachlorethan oder auch Dioxan durchführen. Die anschließende Hydrolyse erfolgt durch Kochen mit Wasser, zweckmäßigerverweise jedoch mit halbkonzentrierter Salz- oder Bromwasserstoffsäure.

Bei Verfahren III b) läßt man das Säurechlorid der allgemeinen Formel IX mit dem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel X bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, vorzugsweise bei 20 - 40°C zur Reaktion kommen. Man kann ohne Lösungsmittel oder auch in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln wie

10 Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder auch halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie z.B. Methylenchlorid arbeiten. Das als Zwischenprodukt entstehende Acylphosphonat der allgemeinen Formel XI kann isoliert oder direkt weiter umgesetzt werden. Die anschließende Reaktion führt man in Gegenwart einer schwachen Base, vorzugsweise einem sec. Amin wie z.B. Dibutylamin bei einer Temperatur von 0 - 60°C, vorzugsweise bei 10 - 30°C durch.

15 Als Phosphortrihalogenide kommen in den oben genannten Verfahren beispielsweise Phosphortrichlorid oder Phosphortribromid in Frage.

Bei Verfahren III c) gilt die unter I b gegebene Beschreibung analog.

Die bei Verfahren I und III gegebenenfalls anfallenden Tetraalkylester können zu Diestern oder den freien Tetrasäuren verseift werden. Die Verseifung zu Diestern geschieht in der Regel dadurch, daß man 20 den Tetraalkylester mit einem Alkalihalogenid, vorzugsweise Natriumjodid in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Aceton bei Zimmertemperatur behandelt.

Hierbei entsteht das symmetrische Diester/Dinatriumsalz, das gegebenenfalls durch einen sauren Ionenaustauscher in die Diester/Disäure umgewandelt werden kann. Die Verseifung zu freien Diphosphonsäuren geschieht in der Regel durch Kochen mit Salz- oder Bromwasserstoffsäure. Man kann jedoch auch 25 eine Spaltung mit Trimethylsilylhalogenid, vorzugsweise dem Bromid oder Jodid vornehmen. Die freien Diphosphonsäuren können umgekehrt durch Kochen mit Orthoameisensäurealkylestern wieder in die Tetraalkylester überführt werden. Die freien Diphosphonsäuren der allgemeinen Formel I können als freie Säuren oder in Form ihrer Mono- oder Dialkalisalze isoliert werden. Die Alkalisalze lassen sich in der Regel durch Umfällen aus Wasser/Methanol oder Wasser/Aceton gut reinigen.

30 Als pharmakologisch verträgliche Salze werden vor allem Alkali- oder Ammoniumsalze verwendet, die man in üblicher Weise z.B. durch Titrieren der Verbindungen mit anorganischen oder organischen Basen wie z.B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natronlauge, Kalilauge wässrigem Ammoniak oder Aminen wie z.B. Trimethyl- oder Triethylamin herstellt.

35 Die erfindungsgemäß neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle üblichen Applikationsformen in Frage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspensionen etc. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsmittel und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethyldiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregelung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kälsesäuren, hohermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole); 40 für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

45 Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 1 - 1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 10 - 200 mg/Mensch und können auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

50 Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und den durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen ableitbaren Verbindungen die folgenden Diphosphonate sowie deren Methyl- oder Ethylester:

1-Amino-3-(N-methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsäure

55 1-Dimethylamino-3-(N-methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsäure

3-(N-Methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsäure

3-(N-Methyl-N-octadecylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

3-(N-Methyl-N-tetradecylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

3-(N-Decyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure  
 3-(N-Heptyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure  
 1-Hydroxy-4-methyl-4-(N-nonyl-N-methylamino)butan-1,1-diphosphonsaeure  
 4-(N-Dodecyl-N-methylamino)butan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure  
 5 3-(N-Dodecyl-N-isopropylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsauere  
 1-Hydroxy-5-methyl-5-(N-nonyl-N-methylamino)pentan-1,1-diphosphonsaeure  
 1-(Hydroxy-3-(N-cyclohexylmethyl-N-propylamino)propan-1,1-diphosphonsäure  
 2-(N-Methyl-N-isobutylamino)ethan-1,1-diphosphonsäure  
 2-(N-Methyl-N-pentylamino)ethan-1,1-diphosphonsäure

10 Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsmaßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch keine Einschraenkung des Erfindungsgegenstandes darstellen. Die Struktur dieser Verbindungen ist durch H- und P-NMR-Spektroskopie gesichert, die Reinheit mittels P-NMR-Spektroskopie, Duennschichtelektrophorese (Cellulose, Oxalat-Puffer von pH = 4.0) und mittels C,H,N,P,Na-Analyse bestimmt. Zur Charakterisierung der einzelnen Substanzen werden die M<sub>rel</sub>-Werte (= relative Mobilität) bezogen auf Pyrophosphat (M<sub>rel</sub> = 1.0) angegeben.

15

### Beispiel 1

#### 20 1-Hydroxy-3-(N,N-di-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

13.3. g 3-N,N-Di-pentylamino-propionsaeure werden mit 7.1 g phosphoriger Saeure und 14.8 ml Phosphortrichlorid in 67 ml Chlorbenzol 20 Stunden bei 100°C gehalten. Dann dekantiert man vom Loesungsmittel ab und röhrt den Rueckstand mit 180 ml 6 N Salzsaeure 8 Stunden unter Rueckfluß. Man filtriert von etwas Unloeslichem ab, konzentriert das Filtrat und gibt es auf eine Amberlite-Saeule IR 120, H $\pm$ -Form. Die Elution mit Wasser wird elektrophoretisch verfolgt. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt, eingeengt, mit Aceton ausgeruehrt und der erhaltenen Kristalle isoliert.

Man erhält so 12.9 g Rohprodukt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser erhält man 4.7 g = 22 % analysenreines Produkt als Halbhydrat. Fp. 114°C Sintern, 189 - 191°C Zers. (M<sub>rel</sub>: 0.24).

30 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Dipentylamin wird in Toluol mit Acrylsäuremethylester im Molverhältnis 1:3 umgesetzt. Man erhält 28 % des öligen Dipentyl-aminopropionesters, der mit 1 N Natronlauge verseift wird und 56 % der gewünschten Säure liefert, Fp. 47 - 49°C.

35

### Beispiel 2

#### 40 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man aus der 3-N-Methyl-N-nonylamino-propionsäure das entsprechende Diphosphonat mit 10 % Ausbeute, Fp. 159°C Sintern, 178 - 184°C (M<sub>rel</sub>: 0.22).

45 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Nonylamin wird mit Benzaldehyd in 96 % Ausbeute zur öligen Schiffschen Base umgesetzt. Die Hydrierung mit Palladium-Kohle-Katalysator gibt mit 94 % Ausbeute N-Benzyl-N-nonylamin, als Öl. Daraus erhält man mit Formalin und Ameisensäure 98 % des öligen N-Benzyl-N-methyl-N-nonylamins. Die hydrogenolytische Abspaltung des Benzylrestes mit Palladium-Kohle-Katalysator liefert quantitativ das sek. 50 Amin als Öl, das, wie in Beispiel 1 beschrieben, mit Methylacrylat umgesetzt und verseift wird. Ausbeute an Ester 81 % Öl, an Säure 95 % pastöse Substanz.

### Beispiel 3

55

3-(N-Cyclohexyl-N-methylamino)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsaeure

15 g 3-N-Cyclohexyl-N-methylamino-propionsaeure, hergestellt aus N-Cyclohexyl-N-methylamin (Handelspraeparat) und Methylacrylat in Toluol (76 % Ausbeute Ester, Fp. 131 - 134°C; 92 % Ausbeute 5 Saeure, Fp. 101 - 105°C) werden mit 13.3 g phosphoriger Saeure auf 80°C erhitzt. Die Schmelze wird mit 14.1 ml Phosphortrichlorid versetzt und bei gleicher Temperatur 16 Stunden gehalten.  
 Dann gibt man 240 ml Wasser dazu und röhrt einen Tag lang bei 100°C. Man filtriert, konzentriert im 10 Vakuum und gießt das Öl in 1 L Aceton, wobei Kristallisation einsetzt. Man löst in Wasser und reinigt durch Ionenauftauscherchromatografie, wie in Beispiel 1 beschrieben. Ausbeute: 4.5 g = 16.9 % Monohydrat. Fp. 142°C Sintern, 182°C Zers. ( $M_{rel}$ : 0.3)

Beispiel 4

15 1 g 3-N-Cyclohexylamino-propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure werden in 30 ml Methylenchlorid suspendiert, 2.5 ml konz. Natronlauge zugegeben und unter Kühlung mit 1 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 0.3 ml Dimethylsulfat versetzt. Man röhrt mehrere Stunden bei Raumtemperatur kräftig durch. Nach üblicher Aufarbeitung läßt sich die Identität des erhaltenen Produkts mit dem nach Beispiel 3 hergestellten nach Silylierung massenspektrometrisch nachweisen.  
 20 Die eingesetzte Diphosphonsaeure wird wie folgt erhalten:

Cyclohexylamin wird in Pyridin mit Acrylsäure umgesetzt. Ausbeute an 3-N-Cyclohexylamino-propionsäure 70%, Fp. 170 - 171°C. Die Umsetzung mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid liefert 31 % der Diphosphonsäure vom Fp. 164°C Zers..

25

Beispiel 53-(N-Cyclohexylmethyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure

30 3-(N-Cyclohexylmethyl-N-methylamino)propionsäure (hergestellt aus N-Benzyl-N-methylamin durch Hydrierung mit Platinkatalysator, 70 % Ausbeute, Kp. 60°/16, Umsetzung mit Methylacrylat in Toluol, 37 % Ausbeute an 3-(N-Cyclohexylmethyl-N-methylamino) propionsäuremethylester, Verseifung mit 1 N Natronlauge zur Säure, Fp. 98 - 102°C, 63 % Ausbeute). Die Umsetzung mit phosphoriger 35 Säure/Phosphortrichlorid analog Beispiel 3 liefert 34 % der Diphosphonsäure, Fp. 180 - 194°C Zers. ( $M_{rel}$ : 0.31).

40

Beispiel 61-Hydroxy-3-(N-nonyl-N-Propylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben, erhält man aus der 3-N-Nonyl-N-propylamino-propionsäure die entsprechende Diphosphonsäure vom Fp. 100-105°C mit 50 % Ausbeute ( $M_{rel}$ : 0.23).

45

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

50 2 mol Nonylamin werden mit 1 mol Propionylchlorid quantitativ zum Säureamid umgesetzt, das mit Lithiumaluminiumhydrid zum sekundären Amin mit 71 % Ausbeute reduziert wird (Kp. 113 - 117°C/16). 1 mol N-Nonyl-N-propylamin werden mit 3 mol Methylacrylat in Toluol umgesetzt und ergeben 81 % eines Oels, das mit 1 N Natronlauge verseift wird und 14 % der gewünschten Säure vom Fp. 45 - 47° liefert.

Beispiel 7

55 500 mg der nach Beispiel 1 hergestellten Diphosphonsäure werden in 5 ml Wasser suspendiert, mit 2.68 ml 1 N Natronlauge gelöst, etwas konzentriert und durch Eingießen in Aceton zur Kristallisation gebracht. Man erhält so 440 mg = 78 % des Dinatriumsalzes in Form des Monohydrats der 1-Hydroxy-3-(N,N-dipentyl-amino)propan-1,1-diphosphonsäure. Der Fp. liegt über 300°C.

Beispiel 81-Hydroxy-3-(N-nonyl-N-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

5 2 mol Nonylamin werden mit 1 mol Valeroylchlorid in Ether umgesetzt, die Suspension abgesaugt, das Filtrat eingeengt und so quantitativ das N-Nonyl-verleriansaeureamid vom Fp. 29-31°C erhalten. Die Reduktion mit 1.65 mol Lithiumaluminiumhydrid in Ether gibt 78 % eines farblosen Oels (Kp. 142 - 146°C / 16 Torr). Die Addition dieses N-Nonyl-N-pentylamins an Methylacrylat (96 % Ausbeute, Oel) und nachfolgende Verseifung mit 1 N Natronlauge liefert 64 % einer pastoesen Substanz :

10 3-(N-Nonyl-N-pentylamino)propionsaeure, die analog Beispiel 3 zur Diphosphonsaeure umgesetzt wird. Ausbeute 87 %, Fp. 168 - 176°C ( $M_{rel}$  : 0.14).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Beispiel 9

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben werden hergestellt:

5

	Ausbeute	Fp.
<u>A. Zwischenprodukte:</u>		
N-Benzyliden-pentylamin	94%	Oel
N-Benzyl-N-pentylamin	74%	Paste
N-Benzyl-N-methyl-N-pentylamin	95%	Oel
N-Methyl-N-pentylamin	49%	Oel
3-(N-Methyl-N-pentylamino)acryl- säure-methylester	93%	Oel
3-(N-Methyl-N-pentylamino)- acrylsäure	34%	Zerfliessliche Kristalle
<u>Endprodukt:</u>		
<u>1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)- propan-1,1-diphosphonsäure</u>	Mrel = 0,44 12%	84°C Zers.
<u>B. Zwischenprodukte:</u>		
N-Benzyliden-isobutylamin	96%	Oel
N-Benzyl-N-isobutylamin	71%	Oel
N-Benzyl-N-isobutyl-N-methylamin	93%	Oel
N-Isobutyl-N-methylamin	96%	Oel
3-(N-Isobutyl-N-methylamino)- acrylsäure-methyl-ester	90%	Oel
3-(N-Isobutyl-N-methylamino)- acrylsäure	57%	Oel

55

Endprodukt:1-Hydroxy-3-(N-isobutyl-N-methylamino)-propan-1,1-diphosphonsäure  $M_{rel} = 0,40$  (Monohydrat)Ausbeute 39 % Fp. 140° C  
Zers.C. Zwischenprodukte:

N-Benzyliden-hexadecylamin	85 %	Oel
N-Benzyl-N-hexadecylamin	76 %	Wachs
N-Benzyl-N-hexadecyl-N-methylamin	93 %	Oel
N-Hexadecyl-N-methylamin	98 %	Wachs
3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)- acrylsäuremethylester	100 %	wachs
3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)- acrylsäure	37 %	58-60°C

Endprodukt:3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)propan-  
1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure $M_{rel} = 0,1$  72 % 198°/254°C  
Zers.

Die öeligen Zwischenprodukte werden ohne Destillation direkt weiter umgesetzt. Die Reinigung der  
55 Endprodukte erfolgt durch Ionenaustauscherchromatografie.

Beispiel 10

3-N,N-Dinonylaminopropan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben, erhält man aus der 3-N,N-Dinonylaminopropionsäure die entsprechende Diphosphonsäure als halbhydrat mit 49% Ausbeute vom Fp. 83°C Sintern, 161-171°C

5 Schmelzen unter Gasentwicklung ( $M_{rel}$ : 0,16).

Die Reaktionsfolge zur Herstellung des Ausgangsmaterials ist analog der in Beispiel 6 beschriebenen:

Pelargonsäure-N-nonylamid, Ausbeute 100%, Fp. 52 - 55°C;  
 N,N-Dinonylamin, Ausbeute 79%, Fp. 37 - 39°C;

10 3-N,N-Dinonylaminopropionsäuremethylester, Ausbeute 71%, Oel;  
 3-N,N-Dinonylaminopropionsäure, Ausbeute 18%, zerfließliche Kristalle.

**Beispiel 11**

15 1-Hydroxy-4-(N,N-di-3-methylbutyl-amino)butan-1,1-diphosphonsäure

4 g 4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-diphosphonsäure werden in 64 ml 1N Natronlauge gelöst, mit 3,8 ml Isovaleraldehyd versetzt und nach Zugabe von 2,5 g Palladiumkohle 10 % bei 5 Bar hydriert. Der Verlauf 20 wird elektrophoretisch verfolgt, bis das Ausgangsmaterial verschwunden ist. Man filtriert, engt nach Ansäubern mit Amberlite R120-H<sup>+</sup>-Form ein bis zur Kristallisation und isoliert so 1,3 g Kristalle = 20 % vom Fp. 225 - 227° Zers. ( $M_{rel}$  : 0,39). In der Mutterlauge verbliebene, intermediär gebildete 1-Hydroxy-4-(N-3-methylbutyl-amino)butan-1,1-diphosphonsäure kann erneut zur reduktiven Alkylierung eingesetzt werden.

25 **Beispiel 12**

3-(N-Benzyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

30 Analog Beispiel 3 erhält man aus der 3-N-Benzyl-N-methylaminopropionsäure mit 36 % Ausbeute die gewünschte Diphosphonsäure als Monohydrat mit dem Zers.p. 117°C ( $M_{rel}$ : 0,37).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

35 N-Benzyl-N-methylamin wird analog Beispiel 1 mit Methylacrylat umgesetzt und der mit 76 % erhaltene ölige Ester ohne Destillation mit 1 N natronlauge verseift. Man erhält so mit 67 % Ausbeute die ölige Säure, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

**Beispiel 13**

40 3-(N-Dodecyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

Analog Beispiel 3 erhält man aus der 3-N-Dodecyl-N-methylaminopropionsäure mit 28 % Ausbeute die gewünschte Verbindung. Zers.p. 200-216°C ( $M_{rel}$ : 0,1).

45 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Die ölige Schiffssche Base aus Dodecylamin und Benzaldehyd (81 % Ausbeute) wird mit Pd-Katalysator hydriert: 74 % ölige N-Benzylverbindung. Die reduktive Alkylierung mit Formalin-Ameisensäure gibt mit 82 % ebenfalls öliges tertäres Amin. Die kat. Abhydrierung des Benzylrestes geht quantitativ. Das ölige sek. 50 Amin wird direkt mit Methylacrylat umgesetzt ( 50 % pastöse Substanz) und ohne Reinigung verseift. Die gewünschte Säure wird mit 39 % als zähe Masse erhalten und direkt eingesetzt.

**Beispiel 14**

55

3-(N-Benzyl-N-propylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

Analog Beispiel 3 erhält man aus der 3-(N-Benzyl-N-propylamino) propionsäure mit 35 % Ausbeute die gewünschte Verbindung. Fp. 112-115°C Zers. ( $M_{rel}$ : 0.33).

5 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Die ölige Schiff-Base aus Propylamin und Benzaldehyd (86 % Ausbeute) wird in Gegenwart von Pd-Katalysator hydriert und gibt mit 81 % Ausbeute N-Benzyl-N-propylamin. Das ölige sek. Amin wird nun mit Methylacrylat umgesetzt: 69 % ölige Ester und daraus durch alkal. Verseifung die ebenfalls ölige Säure mit 88 % Ausbeute erhalten.

**Beispiel 14 A**

15 In analoger Weise (s. Beispiel 14) erhält man aus Isopropylamin die 3-(N-Isopropyl-N-methylamino)-propionsäure mit 76 % Ausbeute, Fp. 56-59°C und daraus die 1-Hydroxy-3-(N-isopropyl-N-methylamino)-propan-1,1-diphosphonsäure ( $M_{rel}$ : 0.41). Ausbeute: 64 %, Fp. 215-219°C Zers.

**20 Beispiel 15**

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben werden hergestellt:

25 **A. Zwischenprodukte:**

N-Benzyliden-2-butylamin	89 %	Öl
N-Benzyl-2-butylamin	92 %	Öl
N-Benzyl-N-2-butyl-N-	85 %	Öl
methylamin		
30 N-2-Butyl-N-methylamin-HCl	98 %	40-46°C
3-(N-2-Butyl-N-methylamino)-	88 %	Öl
propionsäuremethylester		
3-(N-2-Butyl-N-methylamino)-	95 %	Öl
propionsäure		

35

Endprodukt:3-(N-2-Butyl-N-methylamino)-propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

39 % 95-105°C

 $M_{rel}$ : 0.42

40

45

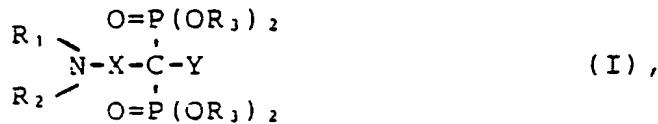
50

55

	<b>B. Zwischenprodukte</b>	<b>Ausbeute Fp.</b>
5	3-N-Butylamino-propion-säure-methylester Kp20: 95-100°C	75 % Öl
10	3-(N-Butyl-N-methylamino)-propionsäure-methylester	- Öl
15	3-(N-Butyl-N-methylamino)propionsäure	78 % Öl
20	(Ausbeute auf 1. Zwischenprodukt bezogen)	
	<u>Endprodukt:3-(N-Butyl-N-methylamino)-propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure</u> 65 % 116-121°C M <sub>rel</sub> : 0.39	
25	<b>C. Zwischenprodukte:4-(N-Methyl-N-nonylamino)-buttersäure</b> 47 % Öl	
30	<u>Endprodukt:1-Hydroxy-4-(N-methyl-N-nonylamino)butan-1,1-diphosphonsäure-dinatrium-salz-Dihydrat</u> 11 % > 300°C M <sub>rel</sub> : 0.25	
35	<b>D. Zwischenprodukte:3-N-Undecylamino-propionsäure</b> 62% 76-80°C 3-N-Methyl-N-undecylamino-propionsäure 59 % Wachs	
40	<u>Endprodukt:1-Hydroxy-3-N-methyl-N-undecylamino)propan-1,1 diphosphonsäure-di-Kaliumsalz-Dihydrat</u> 23 % 238°C Aufsch.	
45	Die ölichen Zwischenprodukte werden ohne Destillation direkt weiter umgesetzt. Die Struktur ist spektroskopisch gesichert. Die Reinigung der Endprodukte erfolgt durch Ionenaustauscher-Chromatographie.	
50		
55		

**Ansprüche**

## 1. Diphosphonate der allgemeinen Formel I



10 in der

$\text{R}_1$  einen geradkettigen, verzweigten, gesaettigten oder ungesaettigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1 - 9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15  $\text{R}_2$  den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesaettigten oder ungesaettigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 4 - 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20  $\text{R}_3$  Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen

und

25 Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

30 2. Diphosphonate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$\text{R}_1$  einen Methyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, 3-Methylbutyl-, Pentyl-, Nonyl- oder Cyclohexylmethylrest bedeutet,

35  $\text{R}_2$  eine Butyl-, Isobutyl-, 3-Methylbutyl-, Pentyl-, Heptyl-, Nonyl-, Undecyl-, Deodecyl-, Tetradecyl-, Hexadecyl-, Octadecyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl- oder Benzylgruppe darstellt,

$\text{R}_3$  Wasserstoff oder eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder Isobutylgruppe bedeutet,

40 X eine Methylen-, Ethylen- und Propylengruppe darstellt

und

Y Wasserstoff, Amino oder Hydroxy bedeutet,

45 sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

3. Diphosphonate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

$\text{R}_1$  eine Methyl- oder n-Propylgruppe bedeutet,

50  $\text{R}_2$  eine Isobutyl-, Pentyl-, Nonyl- oder Benzylgruppe darstellt,

$\text{R}_3$  Wasserstoff bedeutet,

X eine Ethylengruppe und

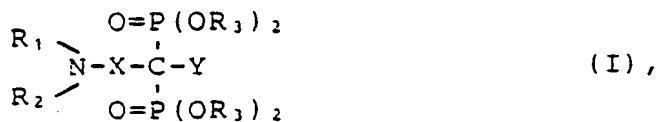
55 Y eine Hydroxygruppe bedeutet,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

4. 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsäure oder 1-Hydroxy-3-(N-isobutyl-N-methylamino)propan-1,1-diphosphansäure, deren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

5. Verfahren zur Herstellung von Diphosphonaten der allgemeinen Formel I

5



10

in der

15 R<sub>1</sub> einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1 - 9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sub>2</sub> den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 4 - 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R<sub>3</sub> Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen

und

25

Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,

30

dadurch gekennzeichnet, daß man

- I. für den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet,
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

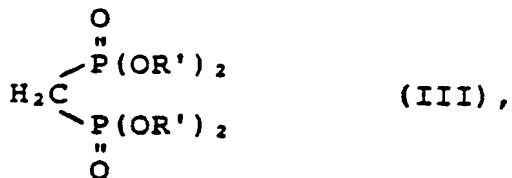
35



40

in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und B einen reaktiven Rest wie z.B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

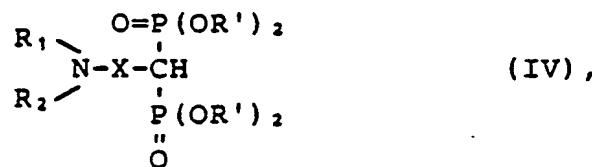
45



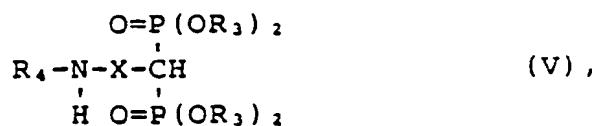
50

in der R' für Alkylreste mit 1-4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl und Isobutyl steht, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel IV

55



10 in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  und  $R'$  die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Deistern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift,  
 oder  
 b) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



20 in der  $R_3$  und  $X$  die oben angebene Bedeutung haben und  $R_4$  Wasserstoff oder  $R_2$  bedeutet, mono-oder  
dialkiliert,

25 und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift  
oder

30 II. für den Fall, daß  $Y$  in der allgemeinen Formel I Amino, das gegebenenfalls durch Alkylgruppen  
substituiert ist, bedeutet,

35 ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel VI



in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $X$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine Nitril-, Iminoether-oder eine gegebenenfalls am Stickstoff durch niederes Alkyl substituierte Carboxamidogruppe darstellt,  
40 mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel VII

$PT_3$  (VII),

45 in der T = Halogen, OH oder  $OR'$  bedeutet, wobei  $R'$  die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt und gegebenenfalls anschließend zu Verbindungen der allgemeinen Formel I verseift oder

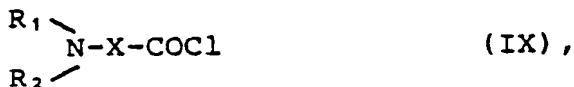
III. fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I OH bedeutet,  
a) eine Carbonsaeure der allgemeinen Formel VIII



55 in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger Säure oder Phosphorsäure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphorsäure der allgemeinen Formel I verseift

oder

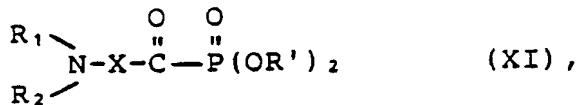
b) ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel IX



10 in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel X

$P(OR')_3$  (X),

15 in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Acylphosphonat der allgemeinen Formel XI

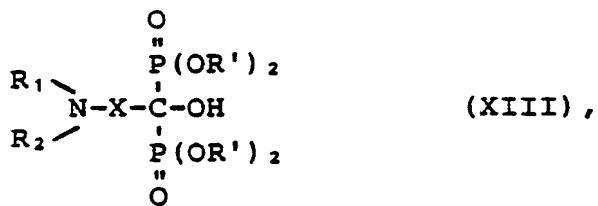


in der  $R_{1,m}$   $R_2$ ,  $X$  und  $R'$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, ungesetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel XII

25



30 in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XIII



40 in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift,

oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV

45



in der  $R_3$  und  $X$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R_4$  Wasserstoff oder  $R_2$  bedeutet,mono-oder dialkyliert und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I versetzt.

55 und die so hergestellten Verbindungen gegebenenfalls in ihre pharmakologisch verträglichen Salze überführt.

6. Verfahren zur Herstellung von Diphosphonaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 5, in der  
R<sub>1</sub> einen Methyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, 3-Methylbutyl-, Pentyl-, Nonyl-oder Cyclohexylmethylrest bedeutet,  
5 R<sub>2</sub> eine Butyl-, Isobutyl-, 3-Methylbutyl-, Pentyl-, Heptyl-, Nonyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tetradecyl-,  
Hexadecyl-, Octadecyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl-oder Benzylgruppe darstellt,  
R<sub>3</sub> Wasserstoff oder eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-oder Isobutylgruppe  
bedeutet,  
10 X eine Methylen-, Ethylen-und Propylengruppe darstellt  
und  
15 Y Wasserstoff, Amino oder Hydroxy bedeutet,  
sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.  
7. Verfahren zur Herstellung von diphosphonaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 5 oder 6,  
in der  
R<sub>1</sub> eine Methyl-oder n-Propylgruppe bedeutet,  
R<sub>2</sub> eine Isobutyl-, Pentyl-, Nonyl-oder Benzylgruppe darstellt,  
25 R<sub>3</sub> Wasserstoff bedeutet,  
X eine Ethylengruppe und  
Y eine Hydroxygruppe bedeutet,  
30 sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.  
8. Verfahren gemäß Anspruch 5 zur Herstellung von 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsäure und 1-Hydroxy-3-(N-isobutyl-N-methylamino)propan-1,1-diphosphonsäure, deren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester sowie pharmakologisch unbedenkliche Salze.  
35 9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4 sowie übliche pharmakologische Träger-und/oder Hilfsstoffe.  
10. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung von Arzneimitteln.  
11. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4 zur Behandlung von Calciumstoffwechselerkrankungen.

40

45

50

55



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
X	US-A-3 733 270 (A.F. KERST) * Spalte 2, Zeilen 31-44; Spalte 4, Zeilen 21-38 *	1,5-11	C 07 F 9/38 C 07 F 9/40 A 61 K 31/66
X	SU-A- 739 076 (AS SIBE. CHEM. KINETI) * Insgesamt *	1,5-11	
Y	FR-A-2 259 615 (HENKEL CIE GmbH) * Seite 1, Zeile 36 - Seite 2, Zeile 24; Seite 3, Tabelle *	1,5-11	
Y	EP-A-0 175 315 (HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN) * Seite 5, Zeilen 1-10; Ansprüche *	1,5-11	
	-----		RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl. 4)
			C 07 F 9/00 A 61 K 31/00
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p>			
Recherchenamt <b>DEN HAAG</b>	Abschlußdatum der Recherche <b>21-08-1987</b>	Prüfer <b>BESLIER L.M.</b>	
<p><b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b></p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			